Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur AT1r de l'angiotensine II

P Boutouyrie
S Laurent

Résumé. – L'enzyme de conversion est une enzyme clé du système rénine-angiotensine modulant la balance entre la vasoconstriction induite par l'angiotensine II et les effets vasodilatateurs de la bradykinine. Les inhibiteurs spécifiques compétitifs sont utilisés depuis 25 ans dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Plus de dix molécules sont commercialisées et partagent la plupart des effets pharmacologiques. Seules les molécules porteuses d'un radical soufré se distinguent par des effets indésirables spécifiques. Ces médicaments sont des antihypertenseurs d'efficacité équivalente aux traitements conventionnels, en termes de contrôle tensionnel et de prévention des événements cliniques. Leur grande indication est l'insuffisance cardiaque, de toutes origines, où ils ont prouvé une amélioration importante tant du pronostic que des symptômes et de la qualité de vie. Ils sont aussi indiqués au décours de l'infarctus du myocarde, où ils préviennent le remodelage et la dilatation. Ils semblent plus efficaces dans les formes les plus sévères et doivent être débutés dès la première semaine et poursuivis indéfiniment. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont indiqués chez le patient diabétique, où ils préviennent la dégradation de la fonction rénale et les événements micro- et macroangiopathiques, au moins aussi bien que les autres traitements antihypertenseurs. Enfin, ils semblent diminuer la fréquence des événements cliniques ischémiques chez des patients à haut risque vasculaire, indépendamment de leur effet tensionnel. Leurs effets indésirables sont la toux, fréquente et gênante ; l'aggravation de l'insuffisance rénale ; les œdèmes angioneurotiques, rares mais graves ; enfin, les complications tératogènes chez la parturiente au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il est apparu que le blocage du système rénine-angiotensine, obtenu à l'aide des IEC, n'était pas maximal, en raison du rétrocontrôle exercé sur la rénine et l'angiotensine I, et par l'apparition de voies accessoires de transformation de l'angiotensine I par les chymases. Le blocage compétitif de l'action de l'angiotensine II sur son récepteur AT1 par des antagonistes non peptidiques a permis d'évaluer pleinement le potentiel thérapeutique de cette classe. Depuis la commercialisation du losartan en 1996, de nombreuses molécules ont été développées. Les antagonistes du récepteur AT1r s'opposent aux effets biologiques de l'angiotensine II. Ils sont vasodilatateurs, diminuent la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et le relargage de norépinéphrine. Enfin, ils s'opposent aux effets trophiques directs et indirects de l'angiotensine II. Le losartan a été commercialisé en 1995-1996 (Coozar®), inhibiteur compétitif très spécifique du récepteur AT1 dont le métabolite principal est actif. La baisse tensionnelle est observée préférentiellement chez les sujets dont le système rénine-angiotensine est activé ; elle est indépendante de la voie des kinines. L'indication des antagonistes du récepteur AT1r est l'hypertension. Ce sont des antihypertenseurs d'efficacité équivalente aux traitements conventionnels. Leur efficacité sur la prévention des événements cliniques dans l'hypertension n'est pas encore établie. Dans l'insuffisance cardiaque, leur efficacité est au mieux équivalente aux IEC. Ils constituent une alternative au traitement par IEC en cas de mauvaise tolérance. Les antagonistes du récepteur AT1r sont bien tolérés et leurs effets indésirables ne se distinguent pas du placebo.

Mots-clés : inhibiteurs enzymatiques, enzyme de conversion, récepteur, angiotensine II, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, pharmacologie.

Introduction

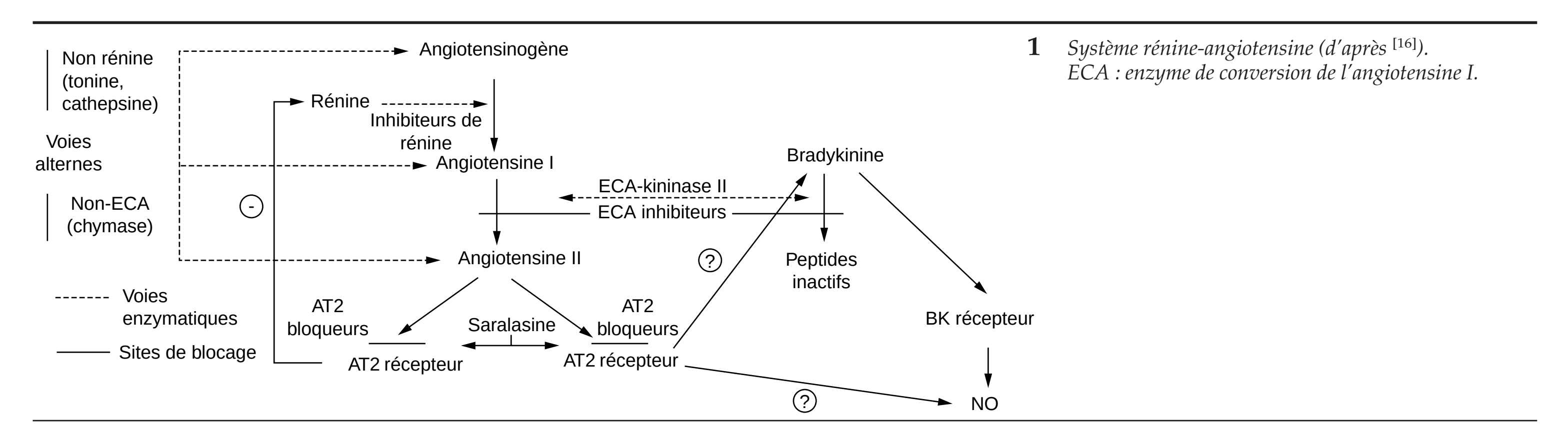
Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle et de la fonction rénale [71]. Les médicaments agissant sur des éléments clés de ce système ont constitué des avancées majeures dans le traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été les premiers à être commercialisés (captopril en 1979), puis les antagonistes du récepteur AT1r de l'angiotensine II, en attendant les inhibiteurs mixtes de l'IEC et de l'endopeptidase neutre.

Pierre Boutouyrie : Maître de conférences, praticien hospitalier.
Stéphane Laurent : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de pharmacologie, hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris cedex 15, France.

Rappels sur le système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie circulatoire (*fig 1*). Les principaux stimulus de la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire [69] sont la baisse du débit de sodium sur la macula densa, la baisse de pression de perfusion rénale et l'activation sympathique. D'autres tissus sont aussi susceptibles de sécréter de

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boutouyrie P et Laurent S. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur AT1r de l'angiotensine II. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-909-A-10, 2001, 9 p.



1 *Système rénine-angiotensine (d'après [16]). ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine I.*

la rénine [20, 23]. La rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I inactive, laquelle est transformée en angiotensine II par l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

La principale action de l'angiotensine II est un effet vasoconstricteur puissant [51]. Cet effet vasoconstricteur apparaît pour des concentrations de l'ordre de 0,1 nmol/L, ce qui en fait un des vasoconstricteurs les plus puissants. À côté de ces effets hémodynamiques, l'angiotensine II exerce une action spécifique sur l'hémodynamique intrarénale, en contractant de façon plus importante l'artériole efférente que l'afférente, augmentant ainsi la fraction de filtration. L'angiotensine II augmente la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. L'action centrale de l'angiotensine II participe à son action pressive, en stimulant la sécrétion de vasopressine. Il existe une stimulation sympathique par stimulation des récepteurs AT1 présynaptiques, entraînant le relargage de norépinéphrine. Enfin, il existe une action inotrope positive directe sur le myocarde [13]. À côté de ces effets presseurs directs et indirects, l'angiotensine II induit une hypertrophie artérielle et cardiaque, partiellement indépendante de son action sur la pression artérielle [32]. Les actions pressives et trophiques directes et indirectes de l'angiotensine II sont médiées par l'activation du récepteur AT1. Ce récepteur est présent à la surface de nombreuses cellules, est soumis à des phénomènes de *down-regulation* par internalisation, mais aussi par phosphorylation de sites spécifiques intracellulaires. Le récepteur AT1 appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplé à la voie des inositols phosphates. La fixation de l'angiotensine II sur son récepteur détermine l'activation de la phopholipase C, la génération de diacylglycérol et d'inositol triphosphate, puis l'entrée de calcium dans la cellule par les canaux *receptor-operated channels* (ROC), la libération de calcium intracellulaire depuis les stocks du réticulum sarcoplasmique lisse et la contraction. L'activation de la voie de la protéine kinase C et les phosphorylations protéiques qui en découlent participent à la régulation du métabolisme intracellulaire [53, 55]. Cette vasoconstriction intense est autolimitée par l'induction de la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines par l'endothélium vasculaire [70]. Les effets trophiques sont médiés par la voie des MAP-kinases et des tyrosines kinases.

À côté de ces actions complexes, liées à l'activation du récepteur AT1, l'angiotensine II possède un autre récepteur, AT2, dont le couplage transmembranaire est différent, puisqu'il conduit à une déphosphorylation des résidus tyrosine. L'activation des récepteurs AT2 semble jouer un rôle prépondérant durant la vie fœtale. À l'âge adulte, l'activation de ce récepteur semble associée à un effet antitrophique [73, 78].

Le deuxième substrat physiologique de l'ECA est le peptide vasodilatateur bradykinine, dont l'enzyme catalyse la dégradation en kinine inactive [24]. La bradykinine possède des propriétés pro-inflammatoires. Elle détermine une relaxation du muscle lisse dans les artères, l'utérus et l'iléon, augmente la perméabilité vasculaire, stimule les fibres nerveuses C, augmente le niveau de sécrétion des muqueuses [60]. Parallèlement à ses actions directes, la bradykinine induit une vasodilatation par stimulation des dérivés de l'acide arachidonique, par sécrétion de NO et d'*endothelium derived hyperpolarizing factor* (EDHF) par l'endothélium vasculaire [82]. La bradykinine induit une natriurèse au travers d'un effet tubulaire direct [72]. La plupart des actions physiologiques de la bradykinine sont médiées par son récepteur B2 *(fig 1)* [63].

Les IEC régulent donc la balance entre les effets natriurétiques et vasodilatateurs de la bradykinine d'une part, et l'action vasoconstrictrice et de rétention sodée de l'angiotensine II. Les IEC altèrent cette balance en diminuant la sécrétion d'angiotensine II et en augmentant les concentrations de bradykinine.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ENZYME DE CONVERSION

L'enzyme de conversion, ou kininase II (ECA), est une métalloprotéase divalente présente sous forme liée à la surface des cellules endothéliales, dans les cellules épithéliales et neuroépithéliales, dans le cerveau et sous forme soluble dans le sang, le liquide céphalorachidien (LCR) et de nombreux fluides physiologiques. L'ECA clive le dipeptide C terminal de l'angiotensine I et de la bradykinine, ainsi que de nombreux autres petits peptides ne comportant pas de proline en avant-dernière position.

L'ECA possède deux sites catalytiques distincts appelés site N-terminal et C-terminal. Ces deux sites ont certaines propriétés communes et quelques propriétés distinctes. Les deux sites catalysent le clivage de l'angiotensine I et de la bradykinine avec une efficacité identique. Le domaine N-terminal clive de manière physiologique l'angiotensine 1-7 [21] et le peptide hémorégulateur AC-SDKP [7, 65]. Le substrat physiologique du site C-terminal n'est pas connu. Il est possible d'étudier l'activité catalytique de ce site par l'utilisation du tripeptide synthétique hippuril-histidine-leucine in vitro [86]. Certains IEC inhibent de façon différentielle ces deux sites [4].

PHARMACODYNAMIE

Les IEC constituent une classe inhomogène de plusieurs dizaines de molécules, dont plus de dix molécules originales sont commercialisées. Elles diffèrent par leur structure chimique, leur biodisponibilité, leurs modalités d'inhibition, leur affinité pour les systèmes tissulaires, et selon si elles sont administrées en tant que prodrogues. Les IEC peuvent être divisés en trois groupes. Le captopril est le chef de file des composés comportant un radical sulfhydrile, les autres molécules étant le fentiapril, pivalopril, zofénopril. L'existence de ce radical soufré pourrait expliquer des propriétés ancillaires de ces molécules, comme la chélation de radicaux libres ou des effets sur les prostaglandines [52]. Le fosinopril est le seul à posséder un radical phosphinyle. La majorité des autres IEC contiennent un radical carboxyle. Tous les IEC commercialisés sont des inhibiteurs enzymatiques non peptidiques compétitifs. À ce titre, leur activité est très dépendante de l'état tonique du système, par exemple des concentrations d'angiotensine I.

Les propriétés pharmacocinétiques des principaux IEC sont résumées dans le tableau I. Le captopril se distingue par sa demi-vie

Tableau I. – Caractéristiques pharmacocinétiques comparées des différents inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) d'après [14].

	Captopril	Énalapril	Lisinopril	Bénazépril	Quinapril	Ramipril	Trandolapril	Moexipril	Fosinopril
Zinc ligand	Sulfhydryle	Carboxyle	Carboxyle	Carboxyle	Carboxyle	Carboxyle	Carboxyle	Carboxyle	Phosphinyle
Prodrogue	non	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
t_{max} molicule active (h)	0,7-0,9	2-8	6-8	1-2	2	3	4-10	1,5	3
$t_{1/2}$ molicule active (h)	1,7	11	12	10-11	1,9-2,5, 25 terminal	Triphasique 4, 9-18, > 50	15-24 terminal	2-9	12
Voie d'élimination	rein	rein	rein	rein	rein	rein	rein, foie	rein	foie, rein
Dosage (mg)	6,25-300	2,5-40	5-40	5-80	5-80	1,25-20	1-8	7,5-30	10-80
F (%)	75-91	60	6-60	> 37	> 60	50-60	70	13	36

F : indice de biodisponibilité

courte. Tous les autres IEC (molécules actives) possèdent une demi-vie supérieure à 12 heures, compatible avec l'administration monoquotidienne. Il est à noter que deux molécules, le quinapril et le ramipril, ont des pharmacocinétiques complexes bi- ou triphasiques. La voie d'élimination est rénale dans la majorité des cas. Pour cette raison, les posologies d'IEC doivent toujours être diminuées en cas d'insuffisance rénale. Seuls le trandolapril et le fosinopril sont significativement éliminés par le foie. La majorité des IEC est administrée en tant que prodrogues. Ces prodrogues restent inactives en l'absence d'estérification par le foie. L'avantage des prodrogues par rapport aux molécules actives est essentiellement une meilleure biodisponibilité. L'ECA est présente dans le plasma et dans les tissus. Les IEC diffèrent quant à leur affinité pour l'enzyme liée aux tissus. La liaison de différents IEC avec les tissus a été étudiée sur des homogénats de cœur [25]. Le classement par ordre décroissant d'affinité est :

quinaprilat = bénazaprilat > perindoprilat > lisinoprilat > fosinoprilat

Plusieurs auteurs ont montré que cette affinité pour l'ECA tissulaire était mieux corrélée avec le pouvoir antihypertenseur que l'inhibition de l'ECA circulante [67]. Cependant, la signification clinique de ces résultats reste incertaine *(tableau I)*.

L'effet des IEC sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est bien documenté chez l'homme. Les IEC bloquent la réponse pressive à l'administration d'angiotensine I, mais pas à l'administration d'angiotensine II [9]. L'administration d'IEC entraîne une augmentation des taux circulants d'ECA et d'angiotensine I par absence de *biofeedback* négatif. Il en résulte une synthèse accrue d'angiotensine 1-7 (vasodilatatrice), mais aussi de la synthèse parallèle d'angiotensine II par les chymases [81]. Si bien qu'à long terme, les taux d'angiotensine II et d'aldostérone sous IEC reviennent à la normale [8]. La contribution de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine aux effets hémodynamiques des IEC reste discutée. Depuis que l'on possède des inhibiteurs assez spécifiques B2, il a été possible de montrer que leur coadministration diminuait l'effet hypotenseur des IEC chez l'animal [12] et chez l'homme [28], ainsi que la réponse endothélium dépendante chez l'homme [41].

EFFETS HÉMODYNAMIQUES

Les IEC diminuent les résistances vasculaires systémiques, sans accélération de la fréquence cardiaque, en administration aiguë et en administration chronique. Il ne semble pas exister d'échappement thérapeutique ni de tachyphylaxie. Chez les sujets normotendus et hypertendus, les IEC ne modifient pas le débit cardiaque ni la pression capillaire pulmonaire. Au contraire, chez l'insuffisant cardiaque, le débit cardiaque est augmenté et la pression capillaire pulmonaire est diminuée, sans effet inotrope positif notable. Au niveau rénal, les IEC induisent une augmentation du débit plasmatique rénal et de la natriurèse. En l'absence de sténose de l'artère rénale, la filtration glomérulaire est habituellement inchangée, impliquant que la fraction de filtration est diminuée.

GRANDES INDICATIONS

Hypertension artérielle

Les IEC abaissent efficacement la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, chez les sujets hypertendus et chez les sujets normotendus déplétés en sel [76, 84]. À court terme, la réponse aux IEC est corrélée à l'activation du système rénine-angiotensine (niveau de rénine active plasmatique), ce qui n'est plus le cas lors du traitement au long cours. Ainsi, le nombre de répondeurs au traitement par IEC est plus important que ne le laisserait prévoir le niveau d'activation initial du système rénine-angiotensine, rendant inutile ce test pour la sélection initiale des patients [85]. L'explication reste discutée. Elle implique probablement l'effet des IEC sur le système kallikréine-kinine et la production de prostaglandines vasodilatatrices [79].

L'effet antihypertenseur des IEC est lié à une baisse des résistances vasculaires périphériques, sans modifications du débit cardiaque, ni de la fréquence cardiaque. Ceci contraste avec l'effet d'autres vasodilatateurs comme les dihydropyridines et la dihydralazine. Cet effet particulier des IEC peut s'expliquer par une sensibilisation du baroréflexe, et aussi par l'inhibition de l'effet sympathotonique de l'angiotensine II. La régulation de la pression artérielle en orthostatisme et à l'effort n'est pas altérée par les IEC [31].

L'effet antihypertenseur des IEC diffère selon l'origine ethnique des populations traitées. Le taux de répondeurs au traitement est plus faible chez les patients noirs que dans les autres ethnies, plus particulièrement si les patients sont âgés [50]. Une première explication est que les Noirs présentent plus souvent une hypertension à rénine basse. L'augmentation des doses d'IEC, et surtout la coadministration de diurétiques thiazidiques, donnent des taux de répondeurs identiques entre les Noirs et les Blancs [83]. Le taux de répondeurs en monothérapie de première intention reste difficile à standardiser d'une étude à l'autre. Les données récentes de l'étude STOP-2 donnent un taux de 61 % de patients restant sous monothérapie à 2 ans, identique à celui obtenu sous traitement diurétique, bêtabloquant ou anticalcique [36]. L'abaissement tensionnel obtenu sous IEC en monothérapie est identique à celui obtenu sous les traitements conventionnels diurétiques, bêtabloquants ou anticalciques, en tous cas dans le cadre des études cliniques.

Le but du traitement antihypertenseur n'est pas seulement d'abaisser la pression artérielle, mais surtout de prévenir l'atteinte des organes cibles et les complications cardiovasculaires de l'hypertension. Malgré leur utilisation courante depuis plus de 20 ans, aucune donnée n'était disponible pour les IEC, ces critères cliniques, dans l'hypertension, conduisant à ne recommander les IEC en première intention que lorsqu'il existait une condition comorbide comme l'insuffisance cardiaque ou le diabète [66].

L'étude CAPPP [37] a été la première étude à comparer le traitement conventionnel à un IEC quant à leur aptitude à prévenir les événements morbides et la mortalité cardiovasculaire. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation aveugle des critères de jugement où 10 985 patients hypertendus (> 100 mmHg de diastolique), âgés de 25 à 66 ans (moyenne 52,7 ans) ont été inclus, suivis et traités pendant 60 mois, soit par diurétique

thiazidique (hydrochlorothiazide 25-50 mg, monoprise quotidienne (OD) ± bêtabloquant (métoprolol ou aténolol 50-100 mg), soit par captopril 50-100 mg OD ou deux prises quotidiennes (BID). La baisse tensionnelle a été identique dans les deux groupes. Le critère de jugement principal était l'apparition d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral fatal ou non, ou tout autre mort cardiovasculaire. Ce critère de jugement est survenu de façon identique dans les deux groupes (captopril 11,1/1 000, traditionnel 10,2/1 000, $p = 0{,}52$). Les infarctus du myocarde, fatals ou non, ont eu la même incidence dans les deux groupes. Les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents sous IEC (189 versus 148 ; risque relatif [RR] de 1,25 (1,01-1,55) ; $p = 0{,}04$). Les morts cardiovasculaires ont été moins fréquentes sous IEC (76 versus 95, RR 0,77 (0,57-1,04), $p = 0{,}09$). Le captopril s'est montré plus efficace que le traitement classique chez le patient diabétique. Au total, ce premier travail montre une quasi-équivalence entre le traitement par captopril et le traitement conventionnel bêtabloquant-diurétique en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, avec toutefois plus d'accidents vasculaires cérébraux sous IEC. Le schéma de l'étude n'assurait pas de stratification sur le traitement préalable. De fait, les patients sous captopril étaient moins souvent traités préalablement et avaient des chiffres tensionnels plus élevés à l'inclusion que le groupe contrôle. Le captopril est une molécule de demi-vie courte, administrée dans certains cas en monoprise quotidienne, pouvant ainsi limiter l'efficacité du traitement. Quoi qu'il en soit, cette étude était plutôt rassurante quant à l'aptitude des IEC à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à des niveaux comparables au traitement de référence.

Les résultats de CAPPP ont été corroborés par l'étude STOP-2, chez le sujet âgé [36]. Ce travail a été mené en Scandinavie auprès de 6 614 patients hypertendus (systolique > 180 mmHg, diastolique > 105 mmHg) de 70 à 84 ans. Deux groupes ont été définis : un groupe contrôle traité par bêtabloquant et/ou diurétique thiazidique, un groupe traitements « nouveaux », traités par soit un IEC (énalapril 10 mg ou lisinopril 10 mg), soit par un anticalcique dihydropyridine (félodipine 2,5 mg ou isradipine 2-5 mg). Le critère de jugement principal était un composite d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral fatal ou non, ou tout autre mort cardiovasculaire. La pression artérielle a diminué de manière identique quel que soit le traitement. Le critère principal de jugement a été observé avec la même fréquence avec le traitement de référence et les traitements nouveaux (19,8/1 000 dans les deux cas). Les différences entre les anciens et les nouveaux traitements ont été modestes quantitativement. L'effet préventif des IEC a été meilleur que celui des anticalciques sur la survenue d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive. Aucune différence n'a été observée chez les patients diabétiques. En conclusion, cet essai n'a pas pu démontrer de supériorité des nouveaux traitements de l'hypertension artérielle. Les IEC testés se sont montrés supérieurs aux dihydropyridines pour la prévention des infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive.

Insuffisance cardiaque congestive

Les IEC modifient de façon favorable tous les paramètres hémodynamiques chez les patients en insuffisance cardiaque congestive avec dysfonction systolique. Les IEC réduisent la postcharge, la précharge et le stress télésystolique [19, 29]. En conséquence, le cœur fonctionne sur la partie la plus pentue de la relation de Franck-Starling, et le débit cardiaque augmente sans modification de l'inotropisme. Comme il déjà été noté, ceci est obtenu sans stimulation sympathique et sans accélération de la fréquence cardiaque. Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent d'une augmentation du flux sanguin rénal et de la réduction de production d'aldostérone et de vasopressine.

Depuis 1987, de nombreux essais cliniques randomisés, contrôlés, versus placebo, ont démontré que les IEC amélioraient toutes les composantes de l'insuffisance cardiaque, aussi bien en termes de critères hémodynamiques qu'en termes de critères cliniques. Ce bénéfice a été observé avec de multiples molécules d'IEC, suggérant fortement l'existence d'un effet classe. On observe dans tous les essais, et pour tous les stades d'insuffisance cardiaque, une diminution de la mortalité totale, une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive, une amélioration du stade fonctionnel et une amélioration de la qualité de vie. Cette amélioration du pronostic est indépendante de l'âge, du sexe, du type et de la sévérité de l'insuffisance cardiaque systolique, et de l'utilisation d'autres traitements validés (diurétiques, bêtabloquants, aspirine). Une récente méta-analyse des cinq plus grands essais cliniques (12 763 patients) permet de quantifier le bénéfice. Il représente globalement 33,8 % de réduction des événements cliniques majeurs (mort, réadmission pour insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) et le changement d'une classe de la New York Heart Association (NYHA) [26]. Ce bénéfice débute tôt après la prescription et persiste à long terme. Concrètement, les IEC permettent de prévenir 70 événements majeurs pour 1 000 patients traités, en d'autres termes, 15 patients à traiter pour éviter un événement majeur.

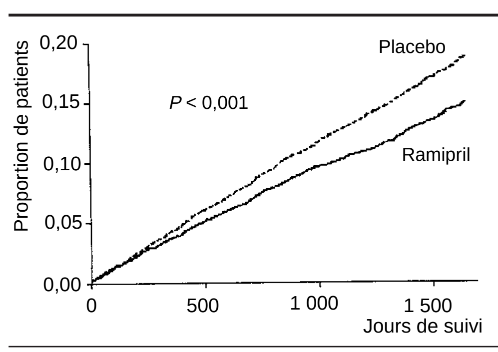
Les IEC ont réellement transformé la prise en charge des insuffisances cardiaques systoliques, et il est aujourd'hui inconcevable de ne pas prescrire cette classe thérapeutique, de principe, à tout patient présentant une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.

L'effet des IEC dans l'insuffisance cardiaque diastolique est moins clair. Les modèles expérimentaux et la méta-analyse de nombreux essais cliniques de petite taille [68] suggèrent que les IEC font régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche plus efficacement que les autres traitements. Cependant, des études de morbidité-mortalité sont nécessaires pour démontrer le bénéfice des IEC dans cette forme d'insuffisance cardiaque.

Les modalités de prescription ne font pas partie de cet article. Il faut toutefois souligner la nécessité de débuter le traitement tôt, par de très petites doses d'un IEC à demi-vie courte (captopril), sous surveillance de la tension et de la fonction rénale. L'augmentation des doses doit être progressive, fonction de la tolérance clinique et biologique, pour atteindre la dose maximale tolérée, se situant en moyenne à des doses plus faibles que dans l'hypertension.

Dysfonction ventriculaire gauche après infarctus du myocarde

Des travaux préliminaires chez l'animal et chez l'homme ont montré que les IEC réduisaient le remodelage du ventricule gauche après infarctus du myocarde. Sur cette base, l'hypothèse a été émise que les IEC pouvaient améliorer le pronostic après infarctus du myocarde. De nombreux travaux cliniques ont démontré que les patients traités par IEC 3 à 16 jours après un infarctus du myocarde présentaient un meilleur pronostic que ceux traités par placebo. On observe, dans la grande majorité des études, une diminution de la mortalité cardiovasculaire, de l'insuffisance cardiaque congestive et de la récidive d'infarctus [2, 47, 56]. L'administration précoce (premières 24 heures après l'infarctus) d'énalapril, dans l'étude consensus II [74], s'est accompagnée d'hypotension et d'absence de bénéfice, alors que l'administration de zofénopril [3], captopril [43] et lisinopril [35], dans les mêmes délais, s'est accompagnée d'un bénéfice modeste mais substantiel. Une méta-analyse en données individuelles de plus de 100 000 patients a permis de quantifier le bénéfice des IEC en postinfarctus immédiat [1]. La baisse de mortalité à 30 jours est de 7 %, soit cinq patients épargnés pour 1 000 patients traités. Le bénéfice est particulièrement important pendant la première semaine après l'infarctus, et dans certains sous-groupes : les patients jeunes (< 52 ans), les patients en insuffisance cardiaque (Killip 2 et 3), les infarctus antérieurs et dont la fréquence cardiaque est supérieure à 100 battements par minute. Le bénéfice peut atteindre 25 vies sauvées pour 1 000 patients traités dans ces sous-groupes à risque. Les principaux effets délétères étaient l'hypotension artérielle (17,6 % versus 9,3 %) et l'insuffisance rénale (1,3 % versus 0,6 %). L'attitude actuelle est de considérer le traitement par IEC à la phase aiguë de l'infarctus chez tous les patients, dès le premier jour, tout particulièrement chez les patients à haut risque (insuffisance ventriculaire gauche clinique ou non, infarctus du myocarde



2 *Courbes de Kaplan-Mayer du critère de jugement composite (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mort cardiovasculaire), dans le groupe traité par ramipril et dans le groupe placebo. Le risque relatif de survenue du critère composite est de 0,78 (0,70-0,86).*

antérieurs, tachycardie, diabète, récidive d'infarctus du myocarde) et chez tous les patients survivant à la phase hospitalière (cf infra).

Prévention des complications ischémiques

Les effets vasculaires des IEC (pression-indépendants, dits pléiotropes) ont longtemps été le cheval de bataille du *marketing* de firmes pharmaceutiques. Les arguments restaient indirects. En effet, les IEC diminuent l'athérome expérimental, préviennent ou inversent le remodelage vasculaire, et enfin restaurent la fonction endothéliale des patients athéromateux normotendus, des hypertendus et des diabétiques. Ces effets bénéfiques seraient partiellement indépendants du blocage de l'ECA dans le plasma et pourraient s'expliquer par un effet sur les systèmes tissulaires ou par un effet antioxydant. Il ne manquait que la démonstration directe que ces effets pharmacologiques s'accompagnent d'un bénéfice clinique clair.

C'était l'objectif de l'étude HOPE, récemment publiée [39]. Dans ce travail, 9 297 patients âgés de plus de 55 ans et considérés comme à haut risque cardiovasculaire et sans insuffisance cardiaque ont été inclus. Le risque élevé était défini comme l'existence d'une maladie vasculaire avérée (50 % cardiopathie ischémique, 11 % accidents vasculaires cérébraux, 40 % artérite des membres inférieurs) ou un diabète (40 %), plus un facteur de risque cardiovasculaire (50 % hypertension artérielle, 13 % tabac, 60 % cholestérol). Les patients ont été traités dans un plan factoriel par ramipril 10 mg, vitamine E, ou les placebos correspondants pendant 5 ans. Le critère principal de jugement était un composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. La compliance au traitement a été excellente. Le traitement par vitamine E ne s'est accompagné d'aucun bénéfice. En revanche, le traitement par IEC s'est accompagné d'une baisse de toutes les complications cardiovasculaires. Le critère principal a été observé chez 14 % des patients traités par ramipril, contre 17,8 % sous placebo, soit RR = 0,78 (0,70-0,86), $p < 0{,}001$ (*fig 2*).

La diminution du risque a été observée pour tous les sous-groupes de patients définis a priori, entre autres les diabétiques. Il a été de la même magnitude pour tous les événements comptabilisés. La réduction du risque absolu chez ces patients à haut risque est équivalente à celle observée en réponse à divers traitements bien validés comme les statines, l'aspirine et les bêtabloquants. Elle est de plus additive, puisque la majorité de ces patients recevaient un ou plusieurs de ces médicaments pendant l'étude. La baisse tensionnelle a été très faible (moins de 3 mmHg), suggérant que le bénéfice du traitement par IEC est indépendant de la baisse tensionnelle. L'incidence de nouveaux cas de diabète a été plus faible sous ramipril que sous placebo. Cet article démontre que l'administration d'IEC chez un large panel de patients à haut risque vasculaire permet de réduire la mortalité et toutes les complications cardiovasculaires. Traiter 1 000 patients par ramipril pendant 4 ans permet d'éviter 150 événements majeurs chez 70 patients.

Néphropathie diabétique

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est impliqué dans la progression de la dysfonction rénale dans plusieurs maladies, entre autres la néphropathie diabétique [42]. L'angiotensine II et l'aldostérone, en plus de l'augmentation de pression de filtration dans le glomérule, stimulent la croissance des cellules mésangiales et la production de matrice extracellulaire [27]. Les IEC s'opposent à l'action délétère rénale de l'angiotensine II. L'action bénéfique des IEC sur l'évolution de la néphropathie diabétique a été démontrée dans de nombreux travaux expérimentaux et cliniques [40, 64]. Les IEC retardent la survenue de la microalbuminurie et le passage vers la macroprotéinurie dans le diabète insulinodépendant [49] et non insulinodépendant [39, 44, 62]. Il n'est pourtant pas certain que les IEC soient plus efficaces que les autres agents antihypertenseurs pour prévenir l'évolution de la néphropathie rénale. En effet, les résultats récents de UKPDS [80] montrent que la baisse tensionnelle par elle-même est un élément essentiel à la néphroprotection, quel que soit le moyen. Cette même limite peut s'appliquer à la prévention des événements macroangiopathiques chez le diabétique, ou la baisse tensionnelle par elle-même est plus importante que l'effet pharmacologique spécifique des médicaments testés. Les résultats récents des études HOT [38] et INSIGHT [59], ainsi que l'analyse rétrospective de SHEP [18] et SYST-EUR [10] vont dans ce sens.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables des IEC peuvent être classés en effets de classe ou effets spécifiques de certaines molécules porteuses de groupes sulfhydryles. Comme tous les antihypertenseurs, les IEC peuvent induire une hypotension. Celle-ci est d'autant plus fréquente que le patient est en état d'hyperréninisme, comme au cours d'une déplétion sodée ou d'un traitement diurétique concomitant. Dans un tel cas de figure, il est recommandé de débuter le traitement à faibles doses, ou de diminuer les doses de diurétiques préalablement à l'introduction des IEC. L'hyperkaliémie peut être observée par baisse de sécrétion d'aldostérone. Elle est rare en l'absence d'insuffisance rénale ou de traitement diurétique par épargneur de potassium.

Les IEC sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale réversible par baisse de la perfusion rénale. Ceci est observé particulièrement en cas de sténose bilatérale des artères rénales, ainsi que dans l'insuffisance cardiaque sévère ou l'hypovolémie profonde. Le mécanisme est une vasodilatation élective sur l'artériole efférente du glomérule et un effondrement de la filtration. Cette situation doit être anticipée par l'administration de faibles doses d'IEC et l'inflation volémique lorsqu'elle est possible.

La toux est l'effet indésirable le plus fréquent sous IEC. La fréquence en est variable selon le mode de recueil. La fréquence rapportée dans les essais cliniques récents est élevée [36], de l'ordre de 30 %, et contraste avec les 10 % classiquement rapportés. La toux est plus fréquente chez les Asiatiques, les femmes, les non-fumeurs. Il s'agit d'une toux sèche, irritative, rendant souvent nécessaire l'arrêt du traitement. Le mécanisme de la toux semble lié à l'excitation des fibres C du nerf vague par la bradykinine et/ou la substance P.

L'œdème angioneurotique est une complication rare, mais de pronostic parfois vital. Il se caractérise par l'apparition d'œdèmes localisés aux lèvres, à la langue, à la gorge, au nez, ou à toute autre partie de la face. Ces œdèmes sont volontiers migratoires. Ils peuvent conduire à l'asphyxie. Le mécanisme semble lié à la bradykinine ou à l'un de ses métabolites. Le taux d'œdème angioneurotique est de 1 à 2/1 000. Il est plus élevé chez les Noirs. Bien que plus fréquent lors de l'instauration du traitement, l'œdème angioneurotique peut survenir après des années de traitement. Les patients doivent donc être avertis des symptômes et de la conduite à tenir en cas de survenue. L'arrêt définitif du traitement est impératif et une consultation d'urgence en centre hospitalier recommandée en cas de troubles respiratoires. Il faut noter l'existence des réactions croisées sous antagonistes de l'angiotensine II, devant rendre prudent lors d'une éventuelle substitution.

Lors d'une administration intempestive au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les IEC peuvent induire de multiples anomalies fœtales, incluant oligoamnios, hypoplasie pulmonaire, retard de croissance fœtal, mort fœtale, anurie néonatale, mort néonatale [61]. La prescription d'IEC chez les femmes en âge d'être enceintes doit être prudente, motivée, et sous couvert

d'une contraception efficace. La femme doit être prévenue de l'arrêt impératif du traitement en cas de grossesse, dès que celle-ci est diagnostiquée, et doit bénéficier d'un suivi spécialisé.

Les effets indésirables liés à la présence du radical sulfhydryle sont la neutropénie, un syndrome néphrotique et une éruption cutanée. Leur fréquence est rare, de l'ordre de 0,05 %.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme mentionné (cf supra), l'administration de sels de potassium, d'agents diurétiques épargneurs, peuvent précipiter l'hyperkaliémie. Les diurétiques thiazidiques potentialisent les effets hypotenseurs des IEC. Ceci est mis à profit au travers d'associations fixes de faibles doses d'IEC et de diurétiques dans le traitement de l'hypertension. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent l'effet hypotenseur des IEC, particulièrement chez les patients à rénine basse.

FUTUR DES IEC

Les IEC constituent une des grandes avancées du traitement pharmacologique de ce dernier quart de siècle. Ils ont révolutionné la vie des insuffisants cardiaques. Plusieurs problèmes restent non résolus. Autant leur indication dans l'insuffisance cardiaque est indiscutable, leur place dans le traitement de l'hypertension artérielle reste peu claire. Les deux premières études ayant comparé les IEC au traitement classique diurétique-bêtabloquant n'ont pas démontré de supériorité claire des IEC, ni en termes d'efficacité, ni en termes d'événements, ni en termes de tolérance [36, 37]. Même chez le diabétique, les résultats sont comparables entre IEC et traitement classique. Leur coût est pourtant supérieur de plusieurs ordres de magnitudes. Ces considérations ne semblent pas avoir altéré la progression des ventes d'IEC. Cependant, les autorités de tutelles devront bien en tenir compte à l'avenir, en l'absence de nouvelles données plus convaincantes.

L'effet des IEC sur la prévention des événements ischémiques chez les patients à haut risque est très intéressant. Le problème généré par ces résultats est là encore un problème de coût. Est-il concevable, au plan économique, de doubler, voire tripler l'assise de prescription des IEC, et ce d'autant que l'effet « pléiotrope », réellement pression indépendant des IEC, ne reste qu'une hypothèse non démontrée ?

Le rôle de la bradykinine reste énigmatique. La comparaison directe des IEC et des antagonistes des récepteurs AT1 est d'un grand intérêt à cet effet.

Un grand espoir est mis dans le développement de molécules inhibant à la fois l'ECA et l'endopeptidase neutre. Cette dernière est une enzyme ubiquitaire dont un des rôles physiologiques est de cliver des facteurs natriurétiques atriaux et cérébraux (*atrial natriuretic peptide* [ANP] et *brain matriuretic peptide* [BNP]). Ces molécules sont actuellement en phase III de développement et semblent présenter un potentiel supérieur aux IEC, notamment en termes de pourcentage de répondeurs en monothérapie. Le potentiel de ces inhibiteurs mixtes semble aussi très fort dans l'insuffisance cardiaque. Il faut attendre plus de données quant à leur profil de sécurité avant d'en dire plus.

Antagonistes des récepteurs AT1 à l'angiotensine II

Les succès thérapeutiques obtenus avec les IEC, notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de la néphropathie diabétique, ont été une des avancées thérapeutiques marquantes des années 1980. Il est apparu rapidement que le blocage du système rénine-angiotensine obtenu à l'aide des IEC n'était pas maximal, en raison du rétrocontrôle exercé sur la rénine et l'angiotensine I, et par l'apparition de voies accessoires de transformation de l'angiotensine I par les chymases. Le blocage compétitif de l'action de l'angiotensine II est connu depuis longtemps, au travers des antagonistes peptidiques. Cependant, il a fallu attendre le développement d'antagonistes non peptidiques pour évaluer pleinement le potentiel thérapeutique de cette classe. Depuis la commercialisation du losartan en 1996, de nombreuses molécules ont été développées. L'objectif de cette synthèse est de de revoir la pharmacologie des antagonistes non peptidiques du récepteur AT1 et d'exposer les résultats des principaux essais cliniques testant ces molécules.

CLASSE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 À L'ANGIOTENSINE II [15, 33, 46]

Les premiers antagonistes de l'angiotensine II étaient des polypeptides dont le plus étudié fut l'inhibiteur compétitif avec activité intrinsèque, la saralazine, qui servit au développement des antagonistes non peptidiques.

Le chef de file des antagonistes non peptidiques est le DUP253, développé par Merck, le losartan. Le losartan a été commercialisé en 1995-1996 (Coozar®) [17]. Ce dérivé méthyltétrazole, proche des imidazoles, a un poids moléculaire de 461, s'avère stable et bien absorbé per os. Il se lie avec une haute affinité et une constante de dissociation lente au récepteur AT1, où il entre en compétition avec l'angiotensine II. Il est un antagoniste très spécifique du récepteur AT1, puisque le rapport de sélectivité entre le récepteur AT1 et le récepteur AT2 est de 30 000. Contrairement à la saralazine, le losartan n'a pas d'activité agoniste intrinsèque.

La biodisponibilité du losartan est de 33 %, après un effet de premier passage hépatique. Son métabolisme passe par le cytochrome P-450, et il est converti en un métabolite actif, l'EXP3174, environ dix fois plus actif. Ceci explique la discordance entre la cinétique rapide du losartan (pic sérique à 1 heure) et sa durée d'action prolongée (pic de EXP3174 sérique à 4 heures). De plus, la cinétique d'élimination du métabolite est prolongée. Cependant, il n'a pas été observé d'accumulation après 7 jours. Les voies d'élimination sont rénales et hépatiques. Le produit n'est pas dialysable. Le losartan est habituellement actif en une prise quotidienne et ne nécessite pas d'adaptation thérapeutique particulière chez l'insuffisant rénal. L'indication de la fiche thérapeutique est le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Depuis le losartan, de nombreuses molécules ont été développées *(tableau II)*. Les principaux progrès ont concerné essentiellement la pharmacocinétique (recherche d'une demi-vie allongée) et la recherche de molécules directement actives, sans métabolisme préalable.

PHARMACODYNAMIE

La baisse tensionnelle est observée préférentiellement chez les sujets dont le système rénine-angiotensine est activé. Chez le sujet sain, il a été nécessaire d'induire une activation du système rénine-angiotensine pour mesurer l'activité hypotensive de cette classe [5, 22]. Cette déplétion hydrosodée a été obtenue à l'aide d'un régime désodé, associé à 40 mg de furosémide par voie orale. Dans ces conditions, la baisse tensionnelle induite par les antagonistes AT1r est observée à la fois en décubitus et en orthostatisme, dès les doses les plus faibles. En réponse au blocage des récepteurs AT1, on observe une augmentation des concentrations de rénine et d'angiotensine II, attribuée à un rétrocontrôle de la sécrétion rénale de rénine, induite par la baisse de la pression intraglomérulaire. Cette augmentation de rénine et d'angiotensine II persiste 7 jours après l'arrêt du traitement. L'augmentation des concentrations sériques d'angiotensine II peut stimuler les récepteurs AT2, dont le rôle physiologique reste imprécis. De plus, elle peut conduire à des phénomènes de rebond tensionnel à l'arrêt du traitement.

GRANDES INDICATIONS

Hypertension artérielle

Chez l'hypertendu, le blocage des récepteurs AT1 entraîne une baisse de la pression artérielle dépendante de la dose. Cette baisse

Tableau II. – Synopsis des antagonistes non peptidiques du récepteur AT1 à l'angiotensine II [15, 33].

	Laboratoire	Métabolite actif	Biodisponibilité	Demi-vie	Posologie habituelle
Losartan (Coozar®)	MSD	Oui EXP 3174	30-40 %	2 heures 6-9 heures	50 à 200 mg
Valsartan (Nisis®, Tareg®)	Novartis Rhône Poulenc	Non	25 %	6 heures	40-80 mg
Candésartan (Kenzen®)	Takeda	Oui CV11974	10-35 %	3,5-4 heures	4-8 mg
Irbésartan (Aprovel®)	Sanofi BMS	Non	60-80 %	11-15 heures	150-300 mg
Tasosartan(1)	Wyeth	Oui Enolsosartan		3-7 heures 34-43 heures	30-300 mg
Eprosartan	Smithkline Beecham	Non	15 %	3-6 heures	200-800 mg

(1) Retiré du développement en juin 1998 en raison de la fréquence excessive d'hépatites.

tensionnelle ne s'observe qu'en cas d'activation du système rénine-angiotensine, du fait de l'absence d'interaction avec le métabolisme des kinines (contrairement aux IEC). Ceci a plusieurs conséquences. Tout d'abord, le taux de répondeurs au traitement par antagonistes AT1r est un peu plus faible qu'avec les IEC (environ 50 %) [33, 46]. Ensuite, toutes les firmes pharmaceutiques ont développé très tôt des associations fixes avec les diurétiques thiazidiques. En effet, les diurétiques, en plus de leur effet antihypertenseur propre, activent le système rénine-angiotensine et donc potentialisent l'action des antagonistes AT1r. Dans ces conditions, les taux de réponse au traitement sont proches des IEC et des autres classes en monothérapie [34, 54, 77]. Dans tous les cas, la baisse de pression artérielle est plus progressive que celle induite par les IEC et ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe. L'absence d'activation réflexe est probablement à mettre sur le compte du blocage de la stimulation sympathique induite par l'angiotensine II, et peut-être par un réajustement aigu du baroréflexe en fréquence. Il est possible de bloquer plus complètement le système rénine-angiotensine en associant IEC et antagonistes AT1r, ce qui montre indirectement la persistance de voies alternes de synthèse de l'angiotensine II [6].

Action sur les organes cibles de l'hypertension artérielle

Il est maintenant clair que l'efficacité des traitements de l'hypertension artérielle sur les organes cibles est en grande partie conditionnée par l'intensité de la baisse tensionnelle, et peut être limitée par la mise en jeu des contre-régulations. Les IEC sont considérés comme plus efficaces que les autres traitements pour la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il a été suggéré que l'inhibition de la voie de dégradation de la bradykinine expliquait cette plus grande efficacité. Dans ce contexte, il était important de démontrer que les antagonistes AT1r, qui n'interfèrent pas avec la dégradation de la bradykinine, permettaient une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'action antihypertensive des antagonistes AT1r, et l'absence de contre-régulation sympathique le laissait entrevoir. Un travail récent démontre que 8 mois de traitement par le valsartan permettent une réduction de la masse ventriculaire gauche plus importante que l'aténolol, pour une baisse tensionnelle toutefois plus marquée [75]. Ce travail méthodologiquement correct confirme les communications récentes concernant le losartan et l'irbésartan, en attendant les résultats de grandes études en cours.

L'action des antagonistes AT1r sur la prévention du remodelage artériel de l'hypertension est suggérée par de nombreuses publications expérimentales, mais aucune donnée n'a été publiée chez l'homme. Il existe certains doutes sur l'effet de l'augmentation chronique des taux circulants d'angiotensine II et de la stimulation du récepteur AT2r. Le travail de Levy [48] chez l'animal montre que la stimulation continue des AT2r par des taux sériques importants d'angiotensine II peut conduire à l'hypertrophie et à la fibrose des petites artères. Il faut donc regarder avec intérêt les futurs travaux menés chez l'homme avant de conclure.

■ *Insuffisance cardiaque*

Du fait de la très forte activation du système rénine-angiotensine et du système sympathique dans l'insuffisance cardiaque, ainsi que de l'induction des voies accessoires de transformation de l'angiotensine I par les sérines protéases, le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II peut apporter un bénéfice thérapeutique au-delà des IEC. À ce jour, un seul essai thérapeutique a rapporté une amélioration de la survie dans l'insuffisance cardiaque en réponse au traitement par les antagonistes des récepteurs AT1. Il s'agit de l'essai ELITE [30, 58]. Ce travail, publié dans Lancet en 1997, a fait couler beaucoup d'encre, car son critère principal de jugement était la tolérance rénale du losartan (50 mg en une prise quotidienne), par rapport au captopril (50 mg trois fois par jour), et non la mortalité. La tolérance a été meilleure dans le groupe losartan, avec moins d'arrêts de traitement. Quoi qu'il en soit, la mortalité s'est avérée plus faible dans le groupe de patients traités par losartan (4,8 %, 17 patients), par rapport au captopril (8,7 %, 32 patients). Les hospitalisations pour décompensation cardiaque ont été moins fréquentes dans le groupe losartan. La réduction de mortalité a été imputable à une diminution marquée des morts subites (5 versus 14). Ce travail n'était pas dimensionné pour montrer une différence de mortalité. Il a été logiquement suivi de l'étude ELITE II, récemment publiée [57]. Ce travail, randomisé, contrôlé, compare le losartan 100 mg OD versus captopril 50 mg, trois prises quotidiennes (TID) chez 3 152 patients insuffisants cardiaques classes II à IV de la NYHA, âgés de plus de 60 ans. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le losartan et le captopril. La mortalité a été plus forte sous losartan (11,7 versus 10,4 %, $p = 0,16$), de même que les arrêts cardiaques (9 versus 7,3 %, $p = 0,08$). Moins de patients ont interrompu leur traitement sous losartan que sous captopril. Ces résultats contrastés démontrent qu'il faut attendre des études correctement dimensionnées pour tirer des conclusions. Les antagonistes de l'AT1r doivent encore attendre de nouvelles études de morbidité-mortalité dans l'insuffisance cardiaque pour être validés. Dans l'attente, ils constituent une alternative acceptable aux IEC en cas de non-tolérance.

EFFETS INDÉSIRABLES, ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

La tolérance de cette classe thérapeutique est globalement excellente. L'incidence de la toux ne diffère pas du placebo, ce qui en fait un traitement de choix chez les patients bien équilibrés par IEC et qui présentent cet effet secondaire. Il n'y a pas d'influence des antagonistes AT1r sur le métabolisme du glucose, des lipoprotéines ou de l'acide urique.

Il faut noter la possibilité de réponse exagérée en cas d'hypovolémie, notamment induite par un traitement au long cours par diurétiques ou régime désodé. Le risque de collapsus à l'introduction de l'inhibiteur AT1r doit être prévenu par un sevrage suffisamment prolongé et éventuellement une recharge hydrosodée. De même, il convient d'être prudent en cas d'hyperkaliémie avérée ou de

pathologie prédisposante (insuffisance rénale), qui peut être aggravée par le traitement concomitant par cette classe thérapeutique. L'association aux diurétiques hyperkaliémiants est déconseillée. Enfin, l'existence d'une sténose hémodynamique de l'artère rénale expose à une réponse tensionnelle exagérée et possiblement à une oligoanurie en cas de sténose bilatérale.

Des cas d'œdèmes angioneurotiques ont été rapportés par la pharmacovigilance. De même, la toux sous antagonistes de l'AT1r a été rapportée, toutefois moins fréquemment qu'avec les IEC. Il convient d'être très prudent lorsque l'on veut remplacer un IEC, efficace mais mal toléré, par un antagoniste AT1r.

Les antagonistes AT1r sont contre-indiqués à tous les stades de la grossesse et pendant l'allaitement. La prescription de ces molécules au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse expose aux mêmes complications que les IEC, à savoir à un risque d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale. Une surveillance biologique spécifique n'est pas nécessaire, en dehors de la surveillance routinière de l'ionogramme plasmatique et de la fonction rénale. L'incidence excessive d'hépatite avec certains produits en développement (tasosartan) a suffi pour interrompre précocement leur développement. Des cas d'hépatite ont aussi été rapportés avec le losartan [11].

Nous avons déjà souligné l'association synergique avec les diurétiques thiazidiques ayant motivé le développement précoce d'associations fixes. Il faut souligner que les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II peuvent être associés avec tous les antihypertenseurs actuels (y compris avec les IEC). À ce titre, ils occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique visant à améliorer le contrôle tensionnel, qui est actuellement insuffisant, pour faire le plein du bénéfice thérapeutique.

Conclusion

La place actuelle des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II reste difficile à définir. Les dernières recommandations du JNC VI [45] citent cette classe comme faisant partie des options possibles à tous les stades de la prise en charge de l'hypertension, au même titre que les autres médicaments commercialisés dans cette indication. Cependant, les antagonistes de récepteurs AT1r sont clairement positionnés par le JNC VI comme substitution aux IEC en cas de mauvaise tolérance et d'indication préférentielle (comme l'hypertendu insuffisant cardiaque et/ou diabétique). Il est indéniable que ces médicaments sont de bons antihypertenseurs, notamment en association à de petites doses de diurétiques thiazidiques. La bonne tolérance clinique et biologique de ces médicaments les rend séduisants. Cependant, aucune preuve n'existe quant à leur efficacité à long terme en prévention des accidents cardiaques et cérébraux dans l'hypertension artérielle. La baisse de pression artérielle est un prérequis, mais n'est pas suffisante pour affirmer que le médicament possède un effet protecteur sur le long terme. La pression artérielle ne doit être considérée que comme un critère intermédiaire de jugement. L'étude dans laquelle le losartan montrait un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque a été démentie par l'étude correctement dimensionnée, interdisant toute extrapolation à l'hypertension artérielle. Les résultats récents décevants de l'étude CAPPP [37] montrent que l'extrapolation des effets bénéfiques d'une classe thérapeutique d'une pathologie à une autre n'est en aucun cas automatique. Enfin, il persiste un doute sur l'effet à long terme de l'augmentation des taux circulants de rénine et d'angiotensine II chez les patients, notamment en cas d'arrêt inopiné du traitement (rebond), ainsi que sur l'influence de la stimulation chronique des récepteurs AT2, dont le rôle physiologique est encore mal connu.

Seule la quantification du rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique par de grandes études interventionnelles permettra de situer sa place réelle dans le traitement des hypertendus. Malheureusement, les résultats de telles études n'interviendront que longtemps après la mise sur le marché de ces molécules. Le caractère tardif de l'obtention d'un niveau de preuve convaincant risque d'un côté de priver les patients du bénéfice de cette thérapeutique, s'il existe, ou au contraire d'exposer les patients à un manque de chance si les antagonistes des récepteurs AT1 s'avèrent moins efficaces que les médicaments de référence. De façon pragmatique, la neutralité métabolique et la faible incidence des effets secondaires représentent un avantage indéniable pour cette classe.

Références

[1] ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998 ; 97 : 2202-2212

[2] AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993 ; 342 : 821-828

[3] Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 80-85

[4] Azizi M, Ezan E, Reny JL, Wdzieczak-Bakala J, Gerineau V, Ménard J. Renal and metabolic clearance of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) during angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension* 1999 ; 33 : 879-886

[5] Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Menard J. Pharmacological demonstration of the additive effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in sodium depleted healthy subjects. *Clin Exp Hypertens* 1997 ; 19 : 937-951

[6] Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Wargon M, Menard J. Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 1997 ; 29 : 634-640

[7] Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl- proline. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 839-844

[8] Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK-421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982 ; 4 : 966-972

[9] Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ et al. Three new long-acting converting enzyme inhibitors: relationship between plasma converting enzyme and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 29 : 665-670

[10] Birkenhager WH, Staessen JA, Gasowski J, DeLeeuw PW. Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *J Nephrol* 2000 ; 13 : 232-237

[11] Bosh X. Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA* 1997 ; 278 : 1572

[12] Bouaziz H, Joulin Y, Safar M, Benetos A. Effects of bradykinin B2 receptor antagonism on the hypotensive effects of ACE inhibition. *Br J Pharmacol* 1994 ; 113 : 717-722

[13] Brasch H, Sierolawsky L, Dominiak P. Angiotensin II increases norepinephrin release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. *Hypertension* 1993 ; 22 : 699-704

[14] Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998 ; 97 : 1411-1420

[15] Brunner H. The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 (suppl) : 311S-317S

[16] Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000 ; 355 : 637-645

[17] Christen Y, Waeber B, Nussberger J. Oral administration of Dup753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. *Circulation* 1991 ; 83 : 1333-1342

[18] Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in the elderly program cooperative research group. *JAMA* 1996 ; 276 : 1886-1892

[19] Curtiss SC, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978 ; 58 : 763-769

[20] Danser AH, VanKats JP, Admiraal PJ, Derkx FH, Lamers JM, Verdouw PD et al. Cardiac renin and angiotensins: uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994 ; 24 : 37-48

[21] Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ, Skidgel RA, Erdos EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension* 1998 ; 31 : 912-917

[22] Doig JK, MacFayden RJ, Sweet CS, Lees KR, Reid JL. Dose-ranging study of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan (Dup753/MK954) in salt-depleted normal man. *J Cardiovasc pharmacol* 1993 ; 21 : 732-738

[23] Dzau VJ. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993 ; 22 (suppl) : S1-S9

[24] Erdos EG. The angiotensin I converting enzyme. *Fed Proc* 1977 ; 36 : 1760-1765

[25] Fabris B, Jackson B, Cubela R, Mendelsohn FA, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme in the rat heart: studies of its inhibition in vitro and ex vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989 ; 16 : 309-313

[26] Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor myocardial infarction collaborative group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1575-1581

[27] Fogo A, Yoshida Y, Yared A, Ichikawa I. Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 1068-1074